

公開特許公報

昭52-111583

⑤Int. Cl².
C 07 D 295/00
A 61 K 31/495
C 07 D 241/04

識別記号

⑥日本分類
16 E 462
30 G 133.4
30 H 111.3
30 H 52

庁内整理番号

⑦公開 昭和52年(1977)9月19日

AAF

ADU

30 G 133.4

5727-44

5727-44

5727-44

発明の数 3

審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑧ピペラジン誘導体およびその同族体、これらの化合物の製造方法並びにこれらの化合物を含有する抗潰瘍および抗痙攣剤

⑨特 願 昭52-5446

⑩出 願 昭52(1977)1月22日

優先権主張 ⑪1976年1月23日 ⑫イタリー国
⑬19517A/76

⑪發明者 カミロ・コルビーモラ
イタリア国ミラノ・ビア・ボルゴヌオボ9

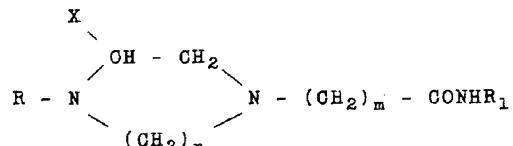
⑫出願人 カミロ・コルビ・ソチエタ・ベル・アチオニ
イタリア国29100ピアセンツア
・ピアレ・ディ・ミレ3
⑬代理人 弁理士 杉村暁秀 外1名

明細書

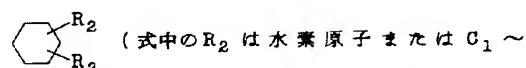
1. 発明の名称 ピペラジン誘導体およびその同族体、これらの化合物の製造方法並びにこれらの化合物を含有する抗潰瘍および抗痙攣剤

2. 特許請求の範囲

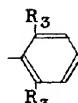
1. 次式：



(式中のnは2または3、mは1、2または3；Xは水素原子またはメチル基；Rは水素原子、C₁～C₆の低級アルキル基またはC₁～C₃のオキシアルキル基；R₁は式：



C₆の低級アルキル基を示す)で表わされる置換シクロヘキシル基、式：



R₃(式中のR₃は水素原子、メチル基またはエチル基を示す)で表わされる置換フェニル基、式：

で表わされるノルボルニル基、式：

で表わされるボルニル基、または式： CH₂-CH=CH-

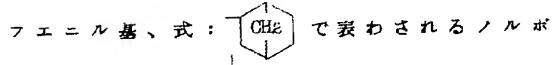
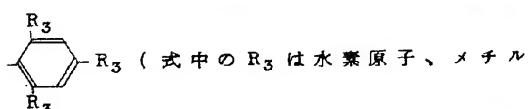
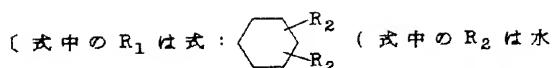
で表わされるシンナミル基を示す)で表わされるピペラジン誘導体およびその同族体。

2. 1-ピペラジニル-4-メチレンカルボニル-シクロヘキシルアミン(C-63)である特許請求の範囲/記載の化合物。

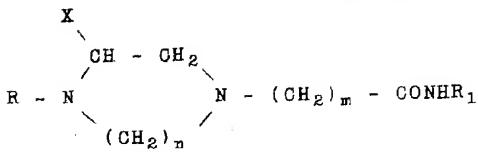
3. 1-ピペラジニル-4-メチレンカルボニル-4'-メチル-シクロヘキシルアミンである特許請求の範囲/記載の化合物。

4. ピペラジン誘導体およびその同族体を製造するに当り、次式：





基、または式 : -CH₂-CH=CH- で表わされるシンナミル基を示す) で表わされる化合物の N-(2-クロルアセチル)-シクロヘキシルアミンとビペラジンまたはその同族体とを、水または有機溶媒特にベンゼンまたはクロロホルム中で縮合させて次式 :

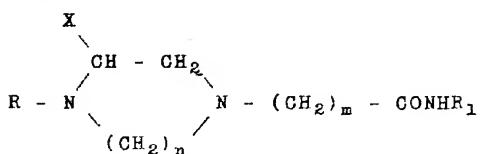


(式中の n は 2 または 3、m は 1、2 または 3; X は水素原子またはメチル基; R は水素原子、C₁ ~ C₆ の低級アルキル基または C₁ ~ C₃ のオキシアルキル基; R₁ は上述のものと同一のものを示す) で表わされる化合物を生成することを特徴とするビペラジン誘導体およびその同族体の製造方法。

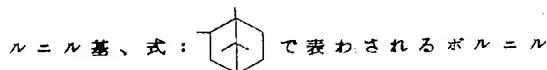
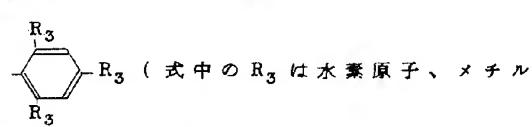
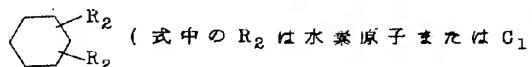
5. N-(2-クロルアセチル)-シクロヘキシルアミンとビペラジン・二塩酸塩とを水中で 80 ~ 120 °C において 7~12 時間反応させて 1-ビペラジニル-4-メチレンカルボニル-シクロヘキシルアミンを生成する特許請求の範囲 4 記載の製造方法。
6. N-(2-クロルアセチル)-シクロヘキシルアミンとビペラジンとの縮合を 1 : 1 ~ 1 : 3 モルの反応剤比で行う特許請求の範囲

5 記載の製造方法。

7. 次式 :



(式中の n は 2 または 3、m は 1、2 または 3; X は水素原子またはメチル基; R は水素原子、C₁ ~ C₆ の低級アルキル基または C₁ ~ C₃ のオキシアルキル基; R₁ は式 :



基、または式 : -CH₂-CH=CH- で表わされるシンナミル基を示す) で表わされる化合物および製剤上適合する担体を含有することを特徴とする抗潰瘍および抗痙攣剤。

8. 1-ビペラジニル-4-メチレンカルボニル-シクロヘキシルアミン (O/63) と固体または液体の製剤用希釈剤または担体とを混合してなる特許請求の範囲 7 記載の抗潰瘍および抗痙攣剤。

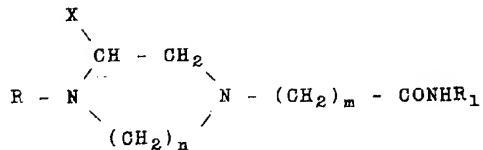
9. 1-ビペラジニル-4-メチレンカルボニル-4'-メチル-シクロキシルアミンと固体または液体の製剤用希釈剤または担体とを混合してなる特許請求の範囲 7 記載の抗潰瘍および抗痙攣剤。

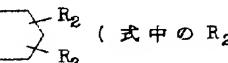
3. 発明の詳細な説明

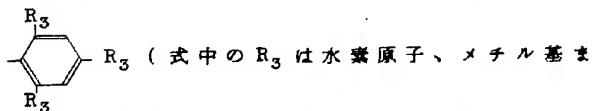
本発明は新規なビペラジン誘導体およびその同族体、これらの化合物の製造方法並びにこれら

の化合物を含有する抗潰瘍および抗痙攣剤に関するものである。

本発明のビペラジン誘導体およびその同族体は次式：

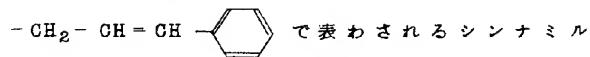


(式中の n は 2 または 3, m は 1, 2 または 3; X は水素原子またはメチル基; R は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基または $C_1 \sim C_3$ のオキシアルキル基; R_1 は式:  (式中の R_2 は水素原子または $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基を示す) で表わされる置換シクロヘキシル基、式:



基、式:  で表わされるノルボルニル基、

式:  で表わされるボルニル基、または式:



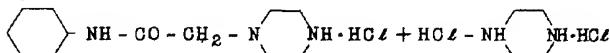
基を示す) で表わされる。

これらの化合物は抗潰瘍特性および抗分泌 (anti-secretion) 特性を有し、コリン作動抑制活性を全く有していない。

これらの化合物は、先ず次式:



(式中の R_1 は上述のものと同一のものを示す) で表わされるアミンと、塩化アシル誘導体 (例えば塩化クロルアセチル、塩化クロルプロピオニルまたは塩化クロルブチリル) とを反応させ、次いで得られた生成物とビペラジンまたはその誘導体とを縮合させることにより製造することができる。例えば、次の反応式で表わされる反応を行うことができる:



かかる例において、1 モルの $N - (2 - \text{クロルアセチル}) - \text{シクロヘキシルアミン}$ と、2 モルのビペラジンおよび 2 モルの HCl を水に溶解した溶液とを反応させることができる。

また 1 モルのビペラジン・二塩酸塩を使用してこの反応を行なうことができる。

また 1 : 3 ないし 1 : 4 の比で過剰量のビペラジンを水中で使用することができる。しかし、かかる場合には製造原価が一層高くなる。他方縮合は有機溶媒例えばクロロホルムまたはベンゼン中で行なうことができる。

また本発明の新規な化合物は有機酸または無酸との塩、例えば塩酸塩、硫酸塩、磷酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩およびクエン酸塩の形態で活性である。

本発明を次の実施例につき説明する。

実施例 1

無水ビペラジン (178.28 g、2 モル) を 1000 ml の蒸留水に溶解した。次いで 37% HCl (1666 ml) を滴下して 2 モルのビペラジン・一塩酸塩を得た。次いでこの塩酸塩溶液に $N - (2 - \text{クロルアセチル}) - \text{シクロヘキシルアミン}$ (175.66 g) を添加した。温度を 100 °C に上昇し、2 時間還流せることにより反応を完結した。

冷却後 35% NaOH 溶液により反応混合物をアルカリ性にし、次いでクロロホルムで抽出した。

クロロホルム抽出物を水洗し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、沪過し、蒸発させた。

残留物を石油エーテルで洗浄し、排液し、乾燥した。

生成した 1 - ビペラジニル - 4 - メチレンカルボニルシクロヘキシルアミン (または $N - (1 - \text{ビペラジニルアセチル}) - \text{シクロヘキシルアミン}$) (コード C/63) を減圧蒸留した (沸点 190 °C / 0.5 mm)。融点: 111 ~ 112 °C、収率: 理論値の 65%。

・分析結果

$C_{12}H_{23}N_3O$ の計算値 : C 63.96, H 10.28, N 18.65
 実測値 : C 63.93, H 10.18, N 18.67
 IRスペクトル (KBr 中 / %) 特性吸収 :
 3320 cm^{-1} (NH アミドストレッチング) ;
 3200 cm^{-1} (NH イミノストレッチング) ; 2930,
 2850 cm^{-1} (CH ストレッチング) ; 1690, 1520
 cm^{-1} (CO ストレッチング) ; 1450, 1330,
 1260, 1150, 860 cm^{-1}

実施例 2

無水ビペラジン (862 g, 1 モル) およびビペラジン・二塩酸塩 (1562 g, 1 モル) を 1 l の蒸留水に溶解した。次いで、この溶液に N - (2 - クロルアセチル) - 4 - メチル - シクロヘキシルアミン (190.7 g, 1 モル) を添加し、次いで実施例 1 に記載したと同様にして製造を完了した。

実施例 3

ビペラジン (258.6 g, 3 モル) を 1 l の蒸留水に溶解し、次いでこの溶液に N - (2 - クロルアセチル) - シクロヘキシルアミン (176.66 g, 1 モル)

を溶解した。次いで、実施例 1 に記載したと同様にして製造を完了した。

実施例 4

無水ビペラジン (1722.8 g, 2 モル) を 1100 ml の水に溶解し、次いでかきまぜながら 37 % HCl (1667 ml) を滴下して 2 モルのビペラジン・一塩酸塩を得た。

次いで、この溶液に N - (2 - クロルアセチル) - 4 - メチル - シクロヘキシルアミン (190.7 g, 1 モル) を添加し、温度を 100 °C に上昇した。2 時間還流させた後に反応を完了した。

この反応混合物を冷却し、次いで 35 % NaOH 溶液でアルカリ性にし、 $CHCl_3$ で抽出した。クロロホルム溶液を水洗し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、次いで沪過し、蒸発させた。残留物を石油エーテルで洗浄し、沪過し、乾燥した。

かくして 1 - ビペラジニル - 4 - メチレンカルボニル - 4' - メチル - シクロヘキシルアミン (または N - (1 - ビペラジニルアセチル) - 4 - メチル - シクロヘキシルアミン) (コード C/82)

からなる生成物を理論値に対し 70 % の收率で得た。

分析結果

$C_{13}H_{26}N_3O$ の計算値 : C 65.23, H 10.53, N 17.55
 実測値 : C 65.15, H 10.41, N 17.68

実施例 5

無水ビペラジン (861 g, 1 モル) およびビペラジン・二塩酸塩 (1562 g, 1 モル) を 1100 ml の水に溶解した。次いで、N - (2 - クロルアセチル) - 4 - メチル - シクロヘキシルアミン (190.7 g, 1 モル) を添加し、次いで実施例 4 に記載したようにして反応を完了した。

(C/63) および (C/82) の薬理学的特性(1) 急性毒性

(a) (C/63)

マウス DL/50 271 (311.6 ~ 233.6) mg/kg 静脈内
 マウス DL/50 1974 (2058.8 ~ 1892.6) mg/kg 経口
 ラット DL/50 3900 (4251 ~ 3577.9) mg/kg 経口

(b) (C/82)

マウス DL/50 1790 (1584 ~ 2022) mg/kg 経口

(2) 亜慢性毒性 (C/63)

80 匹のウイスター ラットを 20 匹 (雄 10 匹、雌 10 匹) づつの 4 個の群に分けた。化合物 (C/63) を 3 個の動物群に 30 日間 100, 200 および 400 mg/kg の分量で経口投与した。この結果、(C/63) を 30 日間 400 mg/kg の投与量で経口投与したラットは、血液素質 (blood coagulation) 、生化学的血液検査、体重および器管の組織学的検査のようなパラメーターの確認により示されるように薬剤の毒性に起因する損傷の出現を示さないことが分つた。

(3) 抗潰瘍活性

(a) 活性妨害に起因する潰瘍 (Rossi & Coll., C.P. Soc. Biol. 150, 2124 (1956))

第1表

薬剤	投与量(mg/♀経口)	抑制率%
C/63	50	19
"	100	32
"	200	45
C/82	100	30
"	200	35

(b) ラットの場合のレセルビン潰瘍 (Thomas & Coll., Arzneimittel Forschung 10, 588 (1966) に準拠)

第2表

薬剤	投与量(mg/♀経口)	抑制率%
C/63	300	25
C/82	100	47
"	300	70

(c) フエニルブタゾン-ヒスタミン潰瘍
(Carminati & Coll., Boll. Chim. Pharm. 112, 45 (1973) に準拠)

第6表

薬剤	投与量	変化			
		容積	pH	遊離HCl	酸の合計
C/63	100	-32	+60	-37	-13
"	200	-58	+117	-57	-25
"	300	-92	+150	-100	-55
C/82	100	-37	+59	-19	-5

(4) 抗痙攣活性

(a) C/63

「試験管内」

モルモットのイレウス

C/63 は Ach. ヒスタミンおよび BaCl₂ に対し 40 mcg/ml より大きい DE₅₀ を有していた。

「生体内」

C/63 に対する腸管蠕動に対する活性 (マウス)

第3表

薬剤	投与量(mg/♀経口)	抑制率%
C/63	25	10
"	50	43
"	100	72
C/82	50	33
"	100	60

(d) ウィズドローワル (withdrawal) 潰瘍
(Adami & Coll., Arch. Inst. Pharmacodyn. 147, 8 (1964) に準拠)

第4表

薬剤	投与量(mg/♀経口)	抑制率%
C/63	100	35
C/82	100	30

(e) シエー潰瘍

第5表

薬剤	投与量(mg/♀経口)	抑制率%
C/63	300	72

胃腺分泌に対する活性 (Shay, Gastroenterology 5, 43 (1945) に準拠)

第7表

薬剤	投与量(mg/♀経口)	抑制率%
C/63	100	6
"	200	23

(b) C/82

化合物 C/82 はコリン作動抑制活性を示さなかつた。

また本発明は本発明の新規な化合物と固体または液体の製剤用希釈剤または担体とを混合してなり、所要に応じて他の活性成分または結合剤を混合してなる薬剤に関するものである。

製剤の包装の一例としては、C/63 または C/82 の 50 または 100 mg カプセルおよびアンプルを挙げることができる。一日の投与量はアンプル 1 ~ 2 個またはカプセル 2 ~ 4 個である。